FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1955

N° 931

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

MARTIN Pierre,

né le 7 Octobre 1927 à MONTACHER (Yonne)

PRESENTEE et SOUTENUE PUBLIQUEMENT le . . . . . 19.

" CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DES LUPO-ERYTHEMATO-VISCERITES MALIGNES ".

Président : Monsieur P. MOLLARET, Professeur

Dactylographiée

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1955 N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

MARTIN Pierre,

né le 7 Octobre 1927 à MONTACHER (Yonne)

PRESENTEE et SOUTENUE PUBLIQUEMENT le . . . . . 19. .

" CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DES LUPO-ERYTHEMATO-VISCERITES MALIGNES ".

Président : Monsieur P. MOLLARET, Professeur

Dactylographiée

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.7.54

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

		MM.
Anatomie.		CORDIER. (G.)
Anatomie pathologique		DELARUE (A.)
Bactériologie		GASTINEL. (P.)
Biologie appliquée à l'Eucation physique et aux sports.		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		VERNE(J.)
Cancérologie médicale et sociale		HUGUENIN (R.)
Carcinologie		OBERLING (C.)
Chimie médicale		N...
Cliniques chirurgicales. . .	(Hôtel-Dieu. . . .	BROCQ (P.)
	(Broussais. . . .	DE GAUDART-D'ALLAINES(F.)
	(Salpêtrière. . .	MONDOR (H.)
	(Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		MERLE d'AUBIGNE. (R.)
Clinique de cardiologie		DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire. . . .		MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie.		PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture.		LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		[illegible]GOS (R.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux. . .		ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants a		DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses.		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu. . . .	BENARD (H.)
	(Bichat.	LAROCHE (G.)
	(Cochin	MOREAU (R.)
	(Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique		JUSTIN-BESANCON (L.)

MM.

Clinique médicale propédeutique . . . . . PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition . . . . . BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales { Tarnier . . . . . LANTUEJOUL (P.)
{ Baudelocques . . . . LEVY-SOLAL (L.)
{ Port-Royal . . . . . LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique . . . . . VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . . AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) . . . RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile . . . . . HEUYER (G.)
Clinique rhymatologique et sociale . . . . . COSTE (F.)
Clinique stomatologique . . . . . DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . . SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale . . . . . LEMAIRE (A.)
Clinique urologique . . . . . FEY (B.)
Embryologie . . . . . GIROUD (A.)
Génétique . . . . . LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie . . MOUQUIN (M.)
Histologie . . . . . CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance . . CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive . . . . . JOANNON (C.)
Médecine du travail . . . . . DESOILLE (H.)
Médecine légale . . . . . PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale . GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale . . . . . MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique . . . . . LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée . . . . . LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel) . . . . . MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale . . . . . BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales . . . . . CHAUSSIN (J.)
Pédiatrie Sociale . . . . . MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale . . . . . HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) . . . . . DOGNON (A.)
Physiologie . . . . . BINET (L.)
Physique médicale . . . . . STROHL (A.)
Radiologie médicale . . . . . DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale . . . . . MOULONGUET (P.)
Thérapeutique . . . . . TURPIN (R.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES - AGREGES.

MM.

Anatomie . . . . . { DEBEYRE (J.)
{ DELMAS (A.) Pr. sans ch.

Anatomie pathologique . . . . . { N...
{ GAUTHIER-VILLARDS
{ Melle P. (Pr. sans ch.)
{ BUSSER (F.)
{ GOUYGOU (C.)

MM.

Bactériologie	FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale	ETTORI (J.) Pr. s. ch. JAYLE (M.F.) Pr. s. ch. SHAPIRA (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Histologie	BULLIARD (H.) Pr. s.ch. COUJARD (R.) N...
Hydrologie	DEBRAY (C.)
Hygiène	BOYER (G.) DEPARIS (M.)
Médecine légale et du travail	DEROBERT (L.) GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	SEZE (M. de)
Obstétrique	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) VARANGOT (J.)
Ophtalmologie	OFFRET (G.) DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.) Pr. s. ch. AUBRY (M.) MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.) CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) PADOVANI (P.) POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.C.) VERNE (J.M.)

MM.

Pathologie expérimentale	N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DECOURT (J.) DOMART (A.) DREYFUS (Gilbert) FAUVERT (R.) HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) LAMOTTE (M.) LAROCHE (C.) MILLIEZ (P.) PEQUIGNOT (H.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.)
Pédiatrie	JOSEPH (R.) LAPLANE (R.) N...
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) Pr. sans ch. CHE[illegible]L (J.H.) Pr. sans ch.
Physiologie	BARGETON (D.) Pr. sans ch. PARROT (J.L.)
Physique médicale	DJOURNO (A.) Pr. sans ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie	KUSS (P.)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES à l'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDEAU (A.) (Obstétrique), GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale)

LE LORIER (V.) (Obstétrique), VAUTRIN (R.) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale....	(AMELINE (A.) (PATEL (J. (SICARD (A.)	Clinique médicale	(HAGUENAU (M.) P.s.c (MARCHAL (G.) (SOULIE (E.)
Clinique médicale.....	(BROUET (G.) (CACHERA (R.)	Clinique obstétricale	ECALLE (G.)
		Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

	MM.
Secrétaire général de la faculté. . .	MORL (J.)
Secrétaire	Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction.	Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibilothécaires	(Mlles DUMARIE P., LE NOIR (G.) (MATIN (F.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur MOLLARET

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse
qu'il daigne recevoir l'hommage de ma
gratitude.

A Monsieur le Docteur ROY

que je tiens à remercier de ses
conseils toujours bienveillants.

INTRODUCTION

Au cours des dix dernières années, les travaux cliniques, anatomiques, histologiques et thérapeutiques sur le lupus erythémateux aigu disséminé ~~se~~ sont multipliés.

Le tableau clinique, d'abord isolé, du cadre des affections dermatologiques, s'était déjà enrichi jusque là de syndrômes cardiaques, arthritiques et rénaux, constatations en apparence disparates, mais reflétant en réalité la richesse symptomatologique d'une maladie distincte par ses signes cliniques et son évolution propre. Récemment un certain nombre de formes cliniques sont venues s'ajouter à cette description.

Les anatomistes ont décrit les lésions particulières entraînées par cette affection au niveau des différents tissus et organes, du coeur, du rein en particulier.

L'histologie enfin est venue en montrer les affections pathognomoniques permettant d'en faire à coup sûr le diagnostic et de fixer les limites de cette affection dont les traductions cliniques s'avéraient multiples.

L'étiologie demeure encore une énigme malgré la multiplicité des hypothèses proposées.

Le pronostic en est grave, car si les auteurs décrivent dans les cas publiés jusqu'ici d'importantes rémissions, l'évolution en est très souvent fatale en un à trois ans.

De nombreuses méthodes thérapeutiques ont été préconisées, et si les plus récentes ont déjà apporté des résultats satisfaisants, il est peut-être encore prématuré de parler de guérison.

Un cas de lupo-érythémato-viscérite maligne confirmé au laboratoire par la présence de cellules de HARGRAVES chez un malade entré dans le service du Docteur ROY

.../...

à AUXERRE que nous tenons à remercier ici de ses conseils éclairés, nous a semblé digne d'être décrit. Il s'agit en effet d'une forme clinique évoluant sous l'aspect d'une polyarthrite chronique évolutive. L'évolution en a été stabilisée par le traitement à la nivaquine préconisé par GRUPPER.

o

o o

- H I S T O R I Q U E -

Le mérite de la première description du lupus érythémateux aigü disséminé revient à KAPOSI qui en 1872 dans son livre "Pathologie et Traitement des Maladies de la Peau" non seulement l'isole du lupus érythémateux décrit vingt ans auparavant par CAZENAVE pour en faire une maladie distincte, mais en montre déjà la complexité symptômatique et les tendances évolutives:"...Quelquefois aussi on observe une éruption aigue fébrile qui s'accompagne d'endolorissements et d'épanchements articulaires... Dans un certain nombre de cas, nous avons vu un gonflement érisypélateux intense de la face accompagné d'un état thyphoïdique, d'une température dépassant 40°, de coma, de stupeur... Dans la moitié des cas, l'évolution a été fatale... Ce pronostic est grave en raison... des manifestations cérébrales qui l'accompagnent..."

BESNIER et DOYON à leur tour en soulignent la gravité, les complications cardiaques, rénales et pulmonaires.

SIR WILLIAM OSLER rapporte dans son mémoire sur"L'Erythème exudatif Multiforme" deux cas qui s'apparentent vraisemblablement à la maladie de KAPOSI.

En 1924, LIBMANN et SACHS décrivant une forme d'endocardite valvulaire et murale amicrobienne relatent chez deux de leurs malades des lésions cutanées rappelant de très près celles du lupus éruthémateux. Ils ne méconnaissaient pas, d'ailleurs ce que l'Endocardite verruqueuse stypique comportant d'imprécis et de limitatif.

Aussi lorsque BAEHR, KLEMPERER, et SCHIFRIN retrouvent parmi leurs cas de lupus érythémateux aigu des lésions d'endocardite verruqueuse et que KEIL en donne le pourcentage de 30 à 50% on est en droit de penser avec GROSS et H.E. CLOUXTON qu'il ya un rapport étrait entre les deux affections.

LIAN, SIGUIER, PUPERRAT et SARRAZIN en 1947 trouvent la conception d'une affection tantôt à polarisation

..../....

dermatologique, tantôt cardiaque, encore trop étroite et ils attribuent les lupo-érythémato-viscérites malignes à un processus général provoquant simultanément, par un un même mécanisme, des lésions cutanées et des lésions viscérales multiples. Ils les classent dans le groupe des dermato-viscérites, parmi lesquelles ils rangent la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN et le Trisyndrôme de GOUGEROT.

L'Etude anatomique des différents tissus et organes (depuis GROSS et KLEMPERER) pouvant être atteints par l'affection a mis en évidence des modifications du tissu conjonctif :

dégénérescence embrinoïde des fibres collagènes et des parois des artérioles, au niveau du rein en particulier; les artérioles glomérulaires présentent la typique déformation en "wire loop"

présence souvent constatée des corps basophiles de GROSS.

Toutes ces atteintes anatomiques paraissent classer l'affection parmi les collagénoses de KLEMPERER. Il ne faut toutefois pas méconnaître les restrictions apportées par DE BRUX et PAU trier à propos de cette classification.

Cette extension du cadre de la maladie aurait pu provoquer un regroupement trop étendu d'affections possédant avec le lupus érythémateux certains liens de parenté morbide.

Mais la mise en évidence par HARGRAVES, RICHMOND et MORTON en 1948 et par HASERICK et BORTZ en 1949 d'anomalies des polynucléaires dues à un facteur plasmatique particulier représente un élément de discrimination très important avec les affections frontières en plus d'un moyen précieux de diagnostic.

A l'aide de ces notions, les auteurs distinguent un certain nombre de formes cliniques des dermato-viscérites dont l'aspect varie à l'extrême de l'une à l'autre :

I - Les formes où les atteintes viscérales multiples de l'affection sont représentées en des proportions variables, mais toujours présentes. Elles ont été grou-

.../...

pées par LIAN SIGUIER DUPERRAT et SARRAZIN sous le nom de lupo-erythémato-viscerites malignes.

2 - les formes où l'atteinte cardiaque est au premier plan : c'est l'endocardite verruqueuse de LIBMANN-SACHS.

3 - les formes où l'atteinte cutanée prédomine : lupus exanthématique de KAPOSI et BESNIER.

4 - les formes où les signes articulaires surnagent, comme l'ont montré JAUSION, MASSARI, BERARD et KOUCHNER.

5 - les formes à prédominance des signes encéphaliques.

On a signalé aussi un certain nombre de faits de passage.

- les formes avec myosite, fait de passage avec la dermato-myosite de WAGNER.
- les formes avec éruptions bigarrées : fait de passage avec la poïkilo-dermato-myosite de PETGES.
- les formes avec hémocultures positives : fait de passage avec l'endocardite d'OSLER.

Nous venons donc de voir comment le lupus éruthémateux aigu disséminé avait été isolé parmi les dermatoses du lupus érytémateux comme une affection autonome.

Actuellement encore s'opposent deux thèses : certains auteurs envisagent les formes aigues et chroniques comme une même maladie ; ils évoquent en cela l'analogie des modifications anatomo-pathologiques et la possibilité de lésions de passage, par d'autres, les deux formes, aigues et chroniques, du lupus erythémateux n'étant ques manifestations d'un même

o

o o

RAPPEL CLINIQUE -

Le lupus erythémateux aigu disséminé est d'après le professeur DEGOS une maladie de l'adulte jeune. Il atteint le plus souvent les femmes entre vingt et trente ans. Pour certains auteurs l'influence endocrinienne est nette : une poussée aigue pouvant être provoquée par une grossesse et une rémission évolutive pouvant être observée après ovariectomie; d'autres la nient : castration et traitement par la testostérone n'ont à leur avis pas d'action sur l'évolution.

Un certain nombrede facteurs déclenchants ont été remarqués dont plusieurs semblent importants : l'exposition solaire,
les facteurs infectieux qui joueraient un rôle de sensibilisation.

Le début de l'affection est en général insidieux et déconcertant.

Le plus souvant, c'est l'atteinte articulaire qui prélude, sous la forme d'une polyarthrite évoquant le rhumatisme articulaire aigu. La température est souvent élevée, irrégulière, et une atteinte importante et progressive de l'état général se manifeste.

Parfois, ce sont des signes neurologiques qui sont au premier plan : troubles d'allure comitiale, délire aigu.

Les atteintes articulaires sont variables, comme dans le rhumatisme articulaire aigu : toutes les articulations peuvent être atteintes et suivant différents modes : douleurs, tuméfactions articulaires.

Des adénopathies sont fréquemment constatées au niveau de toutes les aires ganglionnaires, ce sont en général de petits ganglions durs, mobiles, roulant sous les doigts.

.../...

Les [illegible] muqueux peuvent survenir soit lors de la première flambée d'arthralgie; soit avec un certain retard.

Au niveau du visage, prurit et oedème précèdent parfois l'apparition d'un erythème symétrique du milieu de la face. Celui-ci s'étend en placards plus ou moins bien limités envahissant progressivement le visage, allant parfois même jusqu'au décolleté. Il est recouvert de squames et donne une impression rugueuse à la palpation.

On note parfois un oedème palpebral et une bouffissure de la face.

On observe également des lésions semblables au niveau du dos des mains et des doigts, des coudes, des genoux; ce sont des lésions [illegible] qui s'accompagnent parfois de telangectasies et de "white centred petechies".

La bouche est dans certains cas parsemée d'érosions herpetiformes entourées d'un anneau carminé. La face interne des joues est parfois recouverte d'exsudats diphtéroïdes.

De multiples atteintes viscérales ont été observées:

- toutes les séreuses peuvent être atteintes : pleurésie, péricardite.
- atteintes cardiaques : endocardite verruqueuse de LIBMANN-SACHS. Le malade se plaint très fréquemment soit de précordialgie lancinante, soit d'algies précordiales fugaces. Tachicardie, souffle.
- atteintes rénales : néphrite subaigue avec albuminurie, cylindrurie, hématurie microscopique.
- à l'examen du fond de l'oeil on peut constater : oedème papillaire, rétinite exsudative.

Les [illegible] ne sont pas exception-

.../...

nelles, mais isolées ou au niveau des poussées : troubles épileptiques, hémiplégiques, psychoses ou thromboses cérabrales.

L'EVOLUTION se fait pas poussées toxiques et hyperthermiques successives avec recrudescence des signes généraux, articulaires et cutanés, auxquels peuvent venir s'ajouter des manifestations rénales ou nerveuses.

LES COMPLICATIONS PULMONAIRES (congestion pulmonaire, bronchopneumonie) peuvent venir agréger l'évolution.

AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX aigu disséminé, on constate des modifications des protéines sanguines :

- La vitesse de sédimentation des hématies est accélérée : même corrigée pour compenser l'anémie, elle est supérieure à l'accélération des affections aigues, atteignant parfois 100mm dans la première heure.
  Le fractionnement des proteines sériques selon HOWE montre une augmentation importante des globulines et une diminution des albumines.
- Le thymol-test a des valeurs élevées.
- Le Hanger est positif.
- Le protéinogramme électrophorétique révèle une augmentation considérable des globulines et une diminution des albumines. Déséquilibre qui peut s'améliorer avec la clinique par le traitement avec la cortisone ou l'ACTH.

MAIS CE SONT LES MODIFICATIONS cytologiques qui apportent la certitude du diagnostic.

Les frottis de moelle osseuse et de sang veineux périphérique prélevé dans des conditions spéciales (sous-héparine) mettent en évidence la présence des

.../...

- tart cells : histiocites contenant des inclusions retrouvées dans des affections variées,
- Le cells polynucléaires contenant une masse arrondie, amorphe d'aspect le plus souvent uniforme, caractéristique du lupus erythémateux aigu.
- des agglutinations de plynucléaires autour d'une masse arrondie amorphe basophile (résultats).

Ces deux derniers aspects sont le résultat de phénomènes de phagocytose dus à la présence d'une globuline dont la teneur variable avec la phase évolutive donne soit des agglutinations, soit les cellules du lupus de Hargraver

T R AI T E M E N T

De multiples traitements ont été opposés à cette maladie mais se sont bientôt, les uns après les autres, montrés insuffisants à entraîner la guérison

Parallèlement au traitement proposé pour le lupus érythémateux chronique, on a préconisé tour à tour :

- les métaux lourds : or, bismuth, arsenic, employés de I920 à I950,
- différents composés chimiques : salicylate de soude, sulfamides, thiosemicarbazone, hydrazide de l'acide isonicotinique, atébrine,
- les médications biologiques : extrait de foie, plasma, transfusions.
- les vitamines, vitamine E en particulier,
- la mycothérapie.

Toutes ces thérapeuthiques reflètant l'incertitude étiologique qui est encore maintenant la caractéristique du lupus érythémateux.

Tour à tour furent invoquées : létiologie tuberculeuse par BESNIER ainsi que par DARIER et PAUTRIER qui le classaient dans les tuberculides, arguant des réadtions locales très importantes présentées par les malades à la tuberculine.

- l'étiologie syphilitique
- l'étiologie streptococcique
- enfin l'étiologie virale, la maladie étant dûe à un germe spécifique encore inconnu.

HENSCH et KENDALL en I949 rapportent la première observation de lupus érythémateux disséminé guéri par la cortisone, hélas des rechutes après arrêt du traitement se produisirent.

Cependant, corticotrophine et cortisone demeurent d'excellentes médications dans la thérapeutique

.../..

d'urgence.

C'est en 1954 que LISNER et PURCELL utilisent les antipaludéens de synthèse dans le traitement du lupus erythemateux chronique, mais leurs travaux ne trouvent alors que peu d'écho. Cependant en 1948 l'atebrine ou quinacrine ou mépacrine occupe la première place dans l'action thérapeuthique anti-lupique.

GOLDMANN et PRESTON en 1953 publient les résultats du traitement du lupus érythémateux chronique par la nivaquine.

GRUPPER en Novembre 1953 se basant sur les travaux de HECHT, LATASTE, FAIRHARD, SHANNON, BRODIE, BERLINIER en rapportent 36 cas de guérison.

Il semble que les anti-paludéens de synthèse, et plus particulièrement la nivaquine, soient venus renforcer puissemment l'arsenal thérapeutique du lupus érythémateux.

GRUPPER, KARTER, HEWITT et DAUSSET présentent en 1954 le premier cas de lupus érythémateux aigu disséminé et traité avec succès par la nivaquine seule.

<u>Que faut-il penser de toutes les thérapeutiques proposées ?</u>

- Les anti-biotiques, tout d'abord, seuls se sont révélés incapables de guérir la maladie. Cependant, des facteur infectieux peuvent jouer un rôle dans le lupus erythémateux. GAY PRIETO retient en s'appuyant sur la conception non spécifique de ROST le rôle des infections (streptococcique bacillaire intestinales) comme sensibilisant du tegument à des agents physiques (radiations, froids) (infections accidentelles) (respiratoires surtout, intoxications médicamenteuses), conception suivant laquelle le lupus erythémteux serait une [illegible] allergique et hypersensi[illegible]

Il insiste donc dans son traitement sur l'importance de la destruction des foyers septiques : amygdalite, sinusite, granulomes dentaires, appendicite chronique, et pour cela l'aide efficace des anti-biotiques semble précieuse.

- La coticotrophine et la cortisone ont fait preuve d'une action salvatrice sur la poussée aigue, mais ils n'ont que peut d'influence sur l'évolution de la maladie.

Les principes directeurs du traitement sont les suivants :

- pour la cortisone : intramusculaire ou par os 200 ou 300 mg par 24 heures comme dose d'attaque ramenés le plus rapidement possible par paliers dégressifs vers la dose d'entretien, dose la plus réduite capable de maintenir la rémission.
- pour l'ACTH, intramusculaire de préférence. En 4 injections, la dose est de I00 mg, réduite par la suite comme pour la cortisone.

  L'ACTH présente sur la cortisone l'inconvénient des injections répétées.

  L'action sur les signes cliniques est rapide : la température tombe, les douleurs disparaissent, l'état général s'améliore rapidement. Les manifestations cutanées, les arthrites, les épanchements pleuraux et les lésions rétiniennes sont plus lentement améliorées. Les modifications des protéines sanguines rentrent également dans l'ordre.

  Malheureusement, dès qu'on cesse

.../...

le traitement, les signes de l'affection ne tardent pas à réapparaître; or, la conduite de semblables traitement est malaisée; le maintien de doses même peu importantes est susceptible d'entraîner de gravec accidents de surdosage. Une surveillance du poides, de la tension, le régime déchloruré strict, un apport supplémentaire de potassium sont autant de mesures de sécurité nécessaires pour éviter la rétention hydrosodique et l'hypokaliemie L'arrêt du traitement est parfois même nécessaire lorsque des troubles neuro-psychiques se manifestent et les accidents infectieux posent souvent par leur allure torpide de délicats problèmes de diagnostic. D'autre part, si les modifications protéiques sanguines sont améliorées, cortisone et corticoïdes n'ont pas le pouvoir de faire disparaître les cellules de Hargraves.

Certes ces médicaments permettent de réduire l'importance des poussées aiguës, mais ils n'apportent pas la guérison, puisque subsistent les modifications biologiques typiques de la maladie.

L'emploi de la nivaquine est encore trop récent pour que l'on puisse préjuger de sa valeur. Cependant la bonne tolérance du produit et les résultats obtenus font espérer de grandes possibilités par la nivaquine seule; GRUPPER traitant un lupus érythémateux dissémine préconise un traitement d'attaque à 1 gr 50 par jour jusqu'à disparation des signes cliniques, puis un traitement d'entretien prolongé à 0 gr 30 par jour. Dans le cas qu'il rapporte, au

.../...

bout de six jours de traitement, la température revient à la normale, les myarthralgies, les signes renaux et cardiaques, les lésions cutanées disparaissent. Fait important, les cellules de HARGRAVES disparaissent du sang, de même que les anomalies histo-chimiques et antomo-pathologiques.

De même LAYANI rapporte un cas de lupus aigu ayant résisté à la cortisone et amélioré par la nivaquine.

Les phénomènes d'intolérance des antipaludéens de synthèse bien connus actullement sont peu à craindre aux doses préconisées; ce sont le plus souvent : des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, des nausées, des brûlures oesophagieuses ou hypgastriques auxquelles on a pu remédier en évitant de prescrire le médicament à jeun et en conseillant la prise au milieu du repas enrichi en hydrates de carbone. Plus fréquentes sont l'asthénie et l'insomnie, l'amaigrissement signalé par GOLDMANN, insuffisamment expliquée par l'anorexie à laquelle on peut remédier par un régime hypercalorique particulièrement riche en protides. Les troubles visuels sont plus impressionnants. Ce sont essentiellement les troubles de l'accommodation, accompagnés de céphalée dûs à une atteinte légèle et transisoitre des processus cilliaires.

Le mode d'action de la nivaquine demeure inexplicable. GRUPPER avance les mêmes hypothèses que PAGE pour la quinacrine.

Ils remarquent que 90% du produit ingéré traverse la muqueuse intestinale pour être stocké dans le foie, le rein et la rate; dans le plasma la substance se concentre à un taux atteignant le plafond plus ou moins rapidement suivant la dose ingérée. Sur les leucocytes, la fixation est beaucoup plus élevée que sur les hématies.

.../...

Agit-elle par :

1/- action cortisone-like, bien que l'on n'ait pas constaté de diminution des éosinophiles;

2/- action antagoniste sur les composés adenyliques produits par les tissus atteints de lupus érythémateux.

3/- action sur la désoxyribonucléase.

4/- action spécifique sur l'agent du lupus érythémateux aussi hypothétique l'existence même de celui-ci

5/- diminution de la photo-sensibilisation, si fréquente chez les sujets atteints.

La nivaquine semble donc, dans le traitement du lupus érythémateux chronique et aigu, un médicament remarquable par la rapidité de l'amélioration clinique qu'elle entraîne et par sa bonne tolérance.

Mais certains auteurs prétendent qu'un traitement limité dans le temps est incapable à lui seul d'assurer une guérison stable et définitive et qu'on est dans l'obligation d'envisager soit la prescription d'une dose d'entretien, soit l'association à la nivaquine d'une autre thérapeutique.

OBSERVATION

Pierre S...., pupille de l'Assistance Publique âgé de 34 ans, brancardier à l'Hôpital d'Auxerre, entré le 23 mars I953 dans le service du Docteur ROY pour des douleurs violentes de la hanche et de la cuisse droites qui évoquent alors le diagnostic d'arthrite de la hanche. Une asthénie importante et un amaigrissement importants se manifestent; la température est peu élevée.

Ce malade présentait des antécédents de rhumatisme articulaire aigu pour lesquels il avait été hospitalisé à Paris à deux reprises.

- à l'âge de I3 ans il avait été hospitalisé aux Enfants Malades pour des fluxions articulaires au niveau des mains et des pieds, accompagnées de température à 40° et d'oligurie traitées à l'aide de salicylate de soude.

  Il semble qu'au cours de ce premier séjour de 8 mois à l'Hôpital le malade ait fait une atteinte grave, de rhumatisme articulaire aigu, compliqué d'un épisode bronchitique surajouté.

- à l'âge de I9 ans il ressent une gêne précordiale et des malaises cardiaques qui le font hospitaliser à Cochin où l'on constate un souffle systolique de pointe.

  A l'issue de ce séjour d'un mois et il est traité par de la glace sur la région précordiale, il n'est pas retenu de lésion cardiaque organique.

Par la suite le malade passe cinq ans en captivité au cours desquelles il se plaint de fourmillements dans les épaules.

.../...

A son retour, il ressent de vives douleurs dans la cuisse droite qui l'obligent à s'immobiliser presque complètement pendant trois jours puis disparaissent totalement.

A cette époque son poids était de 82 Kilogrammes.

En I952 il subit une ablation de la cloison nasale dont la déviation entraînait une gène importante et des rhinopharyngites à répétition.

C'est en Mars I953 qu'il commence à "tirer la jambe", à se plaindre d'une asthénie et d'un amaigrissement progressifs.

A son entrée dans le service, il ressent des douleurs violentes dans la cuisse et la hanche droites, apparues d'abord à la fatigue, puis au repos, débutant assez brutalement au milieu de la nuit, le réveillant et l'obligeant à rechercher des positions antalgiques. Il présente une gène fonctionnelle du membre inférieur droit qui entraîne une impotence importante.

A l'examen on constate une altération de l'état général (il pèse alors 62 Kgs 400)

- une adynamie,
- une certaine limitation des mouvements des hanches. Si les mouvements de flexion-extension sont normaux, les mouvements de rotation et d'adduction sont très limités.

Le reste de l'examen clinique est négatif. Les bruits du coeur sont un peu accélérés et assourdis, mais normaux; la radiographie des hanches montre aucune image anormale. L'examen complet des urines est normal. La vitesse de sédimentation est légèrement accélérée :

[illegible] d'une heure
28..... de 2 heures
80..... de 24 heures
puis: 26..... d'une heure
55..... de 2 heures
I20..... de 24 heures.

.../...

La gono réaction est négative.

Le traitement par radiothérapie et injections intra-articulaires d'hydrocortisone dans la chanche droite n'entraîne qu'une amélioration légère et passagère.

Vers la fin du mois de Juillet 1953, on [illegible] témoin d'une reprise violente des arthralgies coïncidant avec un épisode rhinopharyngé. Le Malade présente une angine érythomato-pultacée, des douleurs paroxystiques sur un fond continu dans la hanche droite puis la hanche gauche.

Les mouvements d'adduction-abduction des deux hanches et de rotation sont très limités. Les mouvements de flexion-extension sont limités.

Le malade présente des sueurs profuses.

Sa température oscille entre 38 ° et 39 °.

Sa sédimentation est élevée : 77mm au bout d'une heure.

Sa numération et formule sanguines montrent 4.240.000 hématies et 9.300 leucocytes dont

72% de polynucléaires,
18% de lymphocytes,
8% moyens mononucléaires
2% de monocytes.

Tour à tour les diverses thérapeutiques classiques sont entreprises, le salicylate de soude, le gentisate de soude puis les sels d'or. Ces derniers sont très mal supportés par le malade et à la suite [illegible] ictère on leur substitue la corticothérapie associée aux antibiotiques. La dose d'attaque de 200mg est progressiv[illegible] [illegible] l'entretien de 75 mg par 24 heures.

Mais si l'état articulaire s'améliore et si la vitesse de sédimentation revient peu à peu à la normale

22mm au bout d'une heure,
45mm..... de 2 heures,
71mm..... de 24 heures.

.../...

ces traitements sont impuissants à freiner l'apparition des recrudescences des signes généraux et articulaires :

- le malade continue à maigrir et pèse au mois d'octobre 52 Kg. Cependant une reprise de poids et une amélioration nette de l'état général est enregistrée à partir du moment où l'on emploie la cortisone prescrite au moment d'une poussée aigue.

Mais lorsqu'on vent l'interrompre à la fin du mois de décembre après deux mois de cette thérapeutique, des rechutes de plus en plus violentes et rapprochées obligent à la reprendre.

Le dépistage des foyers d'infection latente éventuels et la precession remarquable d'angine sur les épisodes évolutifs font pratiquer de nombreuses extractions dentaires sur des caries infectées et une amygdalectomie le 20 janvier I954.

L'affection dont est atteint le malade est à cette époque considérée comme une polyarthrite chronique évolutive.

Au mois de mars I954 alors que la dose d'entretien de cortisone était de 50 mg, le malade présente une poussée évolutive grave qui débute par une rhinôpharyngite accompagnée d'une sensation de gène à la déglutition.

La température s'élève jusqu'à 40°, les arthraglies s'exaspèrent.

Le malade présente des lèvres fuligineuses. La bouche est parsemée d'érosions herpetiformes entourées d'une zône érythémateuse, la face interne des joues montre de petites excoriations parfois recouvertes d'un exsudat blanchâtre.

La placard érythémateux ayant dévuté sur les pomettes et à la base des ailes du nez s'étend progressivement à toute la face [illegible] hissant le menton

.../...

et même la partie antérieure du cou. Cet erythème est recouvert de squames blanchâtres et très prurigineux.

Au dos des mains le malade présente des lésions erythémato-squameuses infectées.

Son poids est à cette époque de 50 Kg.

Il se plaint de malaises cardiaques et on remarque une tachycardie à 100.

Il est oligurique et on trouve à l examen des urines quelques hématies.

La radiographie des hanches montre un important pincement bi-latéral des interlignes articulaires.

Une hémoculture est négative. La vitesse de sédimentation est de 40 mm en une heure. La numération et formule sanguine montre 4.500.000 hématies, 27 300 leucocytes avec 94% de polynucléaires.

La cortisone est reprise à une dose d'attaque de 200 mg et on y adjoint 2 g de terramycine par 24 heures. :

Les signes généraux disparaissent en 4 jours
Les arthralgies diminuent d'intensité.
Les urines sont normales.
Mais la sédimentation reste accélérée.

Mais le malade ayant présenté un état soit de prostration extrême, soit d'agitation désordonnée et par moments un délire avec idées de suicide qui semble majoré par la thérapeutique, les doses sont réduites.

Une ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien, clair non hypertendu, de caractéristiques normales.

Les signées cutanés disparaissent en trois semaines sans laisser aucune trace : on ne remarque aucune atrophie cicatricielle.

On émet à cette date l'hypothèse qu'il s'agit d'un lupus érythémateux aigu disséminé malgré la disparition complète des signes cutanés et l'absence

.../...

de lésions viscérales nettes. On pense qu'il s'agit d'une forme clinique à prédominance polyarthritique; il existe en effet au niveau des hanches des signes typiques de coxarthrose.

Un traitement par la phénylbatazone est tenté dans l'intervale de 2 cures de cortisone mais il n'empêche pas l'apparition d'une rechute et il n'est pas poursuivi.

Le malade , malgré la thérapeutique, présente plusieurs accès fébriles par mois et c'est au cours de l'un d'eux, en octobre I954 qu'on retrouve sur un frottis de sang périphérique prélevé sous héparine et après incubation à 37° selon la technique de Mathis, la présence de cellules de Hargraves :

le Ier jour les frottis montrent une nucléolyse assez importante, un certain nombre de polynucléaires contenant des masses basophiles. Il n'existe pas de formations en rosette

le deuxième et le troisième jour on ne trouve aucun élément anormal.

Le diagnostic histologique est confirmé par le Docteur Bessis du laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine.

Le diagnostic du lupo-érythèmato-viscérite maligne se trouve ainsi confirmé et le traitement par la nivaquine suivant le schema de Grupper immédiatement entrepris :

Les signes cliniques s'améliorent rapidement.

La vitesse de sédimentation revient à la normale.

Les cellules de Hargraves retrouvées encore au début de novembre I955 sont absentes en décembre.

Le malade reprend du poids.

Les cures discontinues de cortisone sont poursuivies aussi bien à titre de traitement adjuvant qu'eutrophique en même temps qu'un régime hypercalo-

.../...

rique et protidique associé à la vitamine B I2.

Les accès aigus depuis cette date ne se sont pas renouvelés.

Au mois de décembre I954 le malade fait un épisode bronchopneumonique grave.

Actuellement le malade pèse 62 Kg. Il présente encore des arthralgies diffuses, mais beaucoup moins importantes qu'avant le traitement par la nivaquine; une certaine mobilisation des ses membres inférieurs lui redevient peu à peu possible.

C O N C L U S I O N S

I/- Il semble que le cas de lupo-erythémato-viscérite décrit dans l'observation que nous avons rapportée, cas confirmé par la présence dans le sang veineux périphérique de cellules de Hargraves, ait évolué sous la forme d'une polyarthrite chronique évolutive ainsi que le diagnostic en avait été porté au début de l'affection.

Coste, Pignet, Lacronique et Françon ainsi que quelques autres auteurs ontdéjà décrit des formes cliniques polyarthritiques du lupus érythémateux aigu disséminé et, nous pensons que le cas précédent entre dans ce cadre. Les manifestations articulaires ont toujours été au premier plan des signes cliniques. Les atteintes viscérales si tant est qu'elles existent, ont été extrêmement légères :

l'atteinte cardiaque n'a été marquée que par des douleurs précordiales vagues, une certaine tachycardie en période de poussée.

l'atteinte rénale par une oligurie, une hématurie lors de la poussée évolutive la plus importante.

quant aux signes cutanés, ils n'ont été qu'épisodiques et peu marqués : ils ont disparu rapidement grâce à la thérapeutique locale banale et générale et n'ont laissé aucune trace.

2/- Du point de vue thérapeutique nous ne pensons pas qu'il importe d'insister longuement sur le rôle des infections locales déjà mis en relief par nombre d'auteurs. Mais le fait qu'une notable amélioration de l'affection ne soit manifestée après le traitement curatif des foyers infectieux découverts semble manifeste dans notre observation :

il existait chez notre malade des foyers infectieux au niveau des amygdales et des dents.

.../...

Plus important nous semble l'introduction dans la thérapeutique du lupus érythémateux aigu disséminé de la Nivaquine de GRUPPER.

La cortisone a été certes un médicament précieux au cours des poussées aiguës de la maladie ainsi que les antibiotiques :

> au cours de la poussée aigue la plus grave observée chez le malade ils ont eu une action salvatrice, ils ont fait regresser en majeure partie les signes cliniques, mais s'ils ont entraîné une amélioration de l'état humoral, ils n'ont pas fait disparaître les cellules de Hargraves, preuve du potentiel évolutif de la maladie.

La nivaquine, ainsi que l'ont montré GRUPPER et LAYANI, a, dans le cas présent, entraîné une stabilisation de l'affection.

Outre l'amélioration clinique, nous avons constaté la disparition des cellules de Hargraves.

A partir du moment où cette thérapeutique a été mise en oeuvre, les poussées aigues ont totalement disparu.

Les résultats obtenus grâce à la nivaquine et l'excellente tolérance du produit sur laquelle insistent les auteurs permettent de considérer cet antipaludéen de synthèse comme un médicament d'avenir dans le traitement du lupus érythémateux aigu disséminé.

Vu, le Doyen :
L. BINET

Vu, le Président de Thèse :
P. MOLLARET.

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

B I B L I O G R A P H I E

BERTAND L.: "Les cellules de la Lupo-érythémato-viscérite maligne" L.E. phénomène.
(Presse Médicale. 1952, 60, n°42, 929-932).

BRUNSTING L.A.: "Le lupus érythémateux aigu disséminé".
Med. Clin. North.Amer. Mars 1951, 399-409.

COSTE F., PIGNET B., [illegible] F., FRANCON J. :
"Lupus érythémateux aigu disséminé à forme polyarthritique confirmé par la présence de cellules de Hargraves"
Bull. et Mém. Sc. Med. HOP. Paris, 26 février 54, 177-203

DE BRUX : "Constitution histo-chimique de la substance fondamentale et maladies dites du collagène".
Presse Méd. 1951, 59, 627-630.

DELHOUME G.: "Contribution à l'étude des Lupo-érythémato-viscérite malignes"
Thèse Méd. Paris 1954, 907

GRUPPER C. : "Lupus érythémateux et anti-paludéens de synthèse".
Expérience personnelle avec la nivaquine. A propos de 36 cas
Bull. Soc. Franç. Derm. 1953, N° 5, 423.

GRUPPER C., RAITER D., HEWITT J., DAUSSET J., LAVERGNE H. :
"Lupus érythémateux aigu disséminé, guérison avec la nivaquine seule".
Sem. Hop. Paris, 1954, 30, 4327.

HASERIK J.R. : "Le facteur sanguin dans le lupus érythémateux aigu disséminé. Le test L.E."
New-York Stat J. Med, 50, 20, 2445-2446.

JAUSION H., [illegible] R., BERNARD [illegible], Melle Janine DECAUD :
"Les acquisitions récentes en matière de lupus érythémateux aigu disséminé".
Soc.Méd. chir. Hop. Libr. de France. 3.6.1954

.../...

JAUSION H., MASSART R., BERNARD P., COUCHNER G. :
"Sur un nouveau cas de lupus érythémateux subaigu à forme polyarticulaire."
Bull. Med. Soc. Fr. Derm. et Syp., 81,3 , 1955, 278.

KLEMPERER P. : "Modifications dans la définition du lupus érythémateux aigu disséminé".
Jour. Mont Sinaï, Osp; Mars-Avril 1951, 17, N° 6, 793-798.

LAGAROSSE B. : "Traitement du lupus érythémateux par la nivaquine".
Thèse Med. 1954, 286.

LECLERC R. : "Action de la cortisone et de l'ACTH sur le lupus érythémateux disséminé".
Fr. Med. 1951, 14, N° 10, 7.

LIAN, SIGUIER, DUPERRAT, SARRAZIN : "Les lupo-érythémato-viscérites malignes".
Sem. Des Hôp. 1947, 23, 1905-1921.

MAHAUT J., DENOLIN-REUBENS R., MASCART Ph. : "Les caractères biologiques du lupus érythémateux aigu disséminé".
Rev. Hématol. , 8, 1, 1953

MASSARI R. : "Les manifestations articulaires du lupus érythémateux".
Thsèe Med. Paris 1954, 199.

o

o o